

08.10.2004

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2003年10月 9日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2003-350406  
[ST. 10/C]: [JP2003-350406]

REC'D 26 NOV 2004

WIPO

PCT

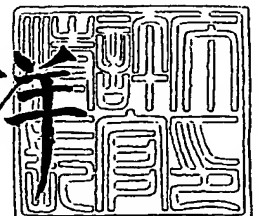
出 願 人  
Applicant(s): 大塚化学株式会社  
大鵬薬品工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年11月12日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川 洋



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2004-3102303

【書類名】 特許願  
【整理番号】 4162003JP  
【提出日】 平成15年10月 9日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07D499/00  
【発明者】  
    【住所又は居所】 徳島県徳島市川内町加賀須野 4 6 3 大塚化学株式会社研究技術  
                                センター内  
    【氏名】 和田 功  
【発明者】  
    【住所又は居所】 徳島県徳島市川内町加賀須野 4 6 3 大塚化学株式会社研究技術  
                                センター内  
    【氏名】 亀山 豊  
【特許出願人】  
    【識別番号】 302060306  
    【氏名又は名称】 大塚化学株式会社  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000207827  
    【氏名又は名称】 大鵬薬品工業株式会社  
【代理人】  
    【識別番号】 100065215  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 三枝 英二  
    【電話番号】 06-6203-0941  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100076510  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 掛樋 悠路  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100086427  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 小原 健志  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100099988  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 斎藤 健治  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100105821  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 藤井 淳  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100099911  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 関 仁士  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100108084  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 中野 睦子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 001616  
 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 特許請求の範囲 1  
 【物件名】 明細書 1  
 【物件名】 図面 1  
 【物件名】 要約書 1  
 【包括委任状番号】 0215192  
 【包括委任状番号】 9718279

## 【書類名】特許請求の範囲

## 【請求項 1】

2β-クロロメチル-2α-メチルペナム-3α-カルボン酸ベンズヒドリルエステルの結晶。

## 【請求項 2】

モノクロメーターを通した $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で得られるX線粉末回折パターンにおいて、下記に示す各格子面間隔にピークを有する請求項 1 に記載の結晶。

d (格子面間隔)

7.27 ~ 8.16

5.36 ~ 5.93

4.44 ~ 4.92

3.64 ~ 4.37

## 【請求項 3】

(A) 2β-クロロメチル-2α-メチルペナム-3α-カルボン酸ベンズヒドリルエステル (CMPB) を含む溶液を濃縮する工程、

(B) 得られる濃縮物を、カラムクロマトグラフに付す工程、

(C) CMPB 含有フラクションを濃縮する工程、及び

(D) 得られる濃縮物をエーテル系溶媒に溶解し、次いでこの溶液に炭化水素系溶媒を加えて CMPB 結晶を晶析させる工程

を備える 2β-クロロメチル-2α-メチルペナム-3α-カルボン酸ベンズヒドリルエステル結晶の製造方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】ペニシリン結晶及びその製造法

【技術分野】

【0001】

本発明は、ペニシリン結晶及びその製造法に関する。

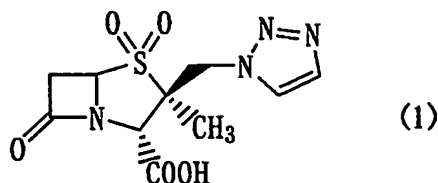
【背景技術】

【0002】

式(1)

【0003】

【化1】



【0004】

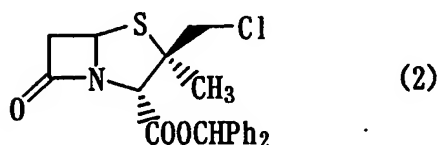
で表されるタゾバクタムは、抗菌活性が極めて弱いために、タゾバクタム単独では抗菌剤として使用されることはないが、細菌が産出する $\beta$ -ラクタマーゼと不可逆的に結合し、 $\beta$ -ラクタマーゼの活性を阻害する作用を有している。このため、タゾバクタムは、 $\beta$ -ラクタマーゼによって不活性化される既存の各種抗菌剤と併用され、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌に対して該各種抗菌剤本来の抗菌作用を発揮させることができる（非特許文献1参照）。

【0005】

2 $\beta$ -クロロメチル-2 $\alpha$ -メチルペナム-3 $\alpha$ -カルボン酸ベンズヒドリルエステル（以下「CMPB」という場合がある）は、式(2)

【0006】

【化2】



【0007】

[式中、Phはフェニル基を示す。]

で表される化学構造を有している。

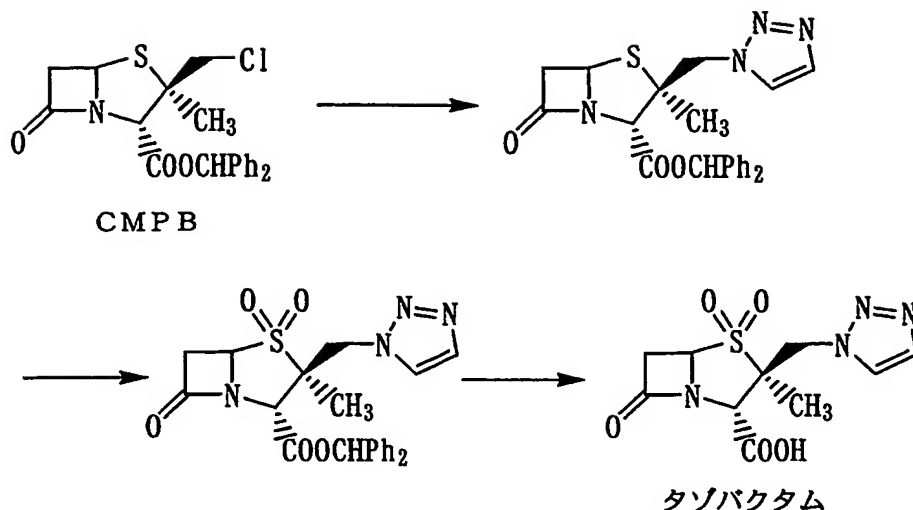
【0008】

下記反応式に示すように、CMPBの2'位のトリアゾリル化反応、1位の酸化反応及び3位の脱エステル化反応を経て、CMPBからタゾバクタムを製造することができる。それ故、CMPBはタゾバクタムの合成中間体として有用である。

反応式

【0009】

## 【化3】



## 【0010】

[式中、Phは前記に同じ。]

CMPBは、例えば、2-オキソ-4-(ベンゾチアゾール-2-イル)ジチオ- $\alpha$ -イソプロペニル-1-アゼチジン酢酸ベンズヒドリルとハロゲン化水素酸とを、亜硝酸及び／又は亜硝酸塩及び／又は亜硝酸エステルの存在下、溶媒中にて反応させる方法（特許文献1参照）、2-オキソ-4-(ベンゾチアゾール-2-イル)ジチオ- $\alpha$ -イソプロペニル-1-アゼチジン酢酸ベンズヒドリルと塩化銅とを溶媒中にて反応させる方法（特許文献2参照）等により製造されている。

## 【0011】

上記特許文献1及び特許文献2に記載されている方法で得られるCMPBは、油状物である（後記比較例1及び比較例2参照）。このCMPBは、その分子内に脱離し易いハロゲン原子を有することから不安定であり、従って、例えば、上記方法で得られるCMPBを常温（室温）で保管すると、比較的短期間のうちに自己分解を起して品質が著しく低下するという欠点を有している（後記試験例参照）。

## 【0012】

医薬品の合成中間体にあつては、常温保存等の温和且つ経済的な条件下で分解、変質等を実質的に起こすことなく、長期間に亘って高品質を維持できるという安定性に優れていることが望まれている。そのため、CMPBにおいても、上記と同様に安定性に優れていることが望まれている。

【特許文献1】特許第2602669号公報

【特許文献2】米国特許第4496484号公報

【非特許文献1】最新抗生物質要覧、第10版、酒井克治著、第113頁

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0013】

本発明は、安定性に優れたCMPB結晶を提供することを課題とする。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0014】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、CMPBを含む溶液を濃縮し、得られる濃縮物をカラムクロマトグラフに付し、得られるCMPB含有フラクションを濃縮し、更に濃縮物を特定の溶媒を用いて処理することにより、安定性に優れたCMPB結晶を取り出すことに成功した。本発明は、斯かる知見に基づき完成されたものである。

1. 本発明は、2 $\beta$ -クロロメチル-2 $\alpha$ -メチルペナム-3 $\alpha$ -カルボン酸ベンズヒド

リルエステルの結晶を提供する。

2. 本発明は、モノクロメーターを通した $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で得られるX線粉末回折パターンにおいて、下記に示す各格子面間隔にピークを有する上記1に記載の結晶を提供する。

【0015】

d (格子面間隔)

7. 27~8. 16

5. 36~5. 93

4. 44~4. 92

3. 64~4. 37

3. 本発明は、モノクロメーターを通した $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で得られるX線粉末回折パターンにおいて、下記に示す各格子面間隔にピークを有する上記1に記載の結晶を提供する。

【0016】

d (格子面間隔)

7. 2787~8. 1577

5. 3646~5. 9292

4. 4430~4. 9106

3. 6423~4. 3602

4. 本発明は、

(A) 2 $\beta$ -クロロメチル-2 $\alpha$ -メチルペナム-3 $\alpha$ -カルボン酸ベンズヒドリルエステル (CMPB) を含む溶液を濃縮する工程、

(B) 得られる濃縮物を、カラムクロマトグラフに付す工程、

(C) CMPB含有フラクションを濃縮する工程、及び

(D) 得られる濃縮物をエーテル系溶媒に溶解し、次いでこの溶液に炭化水素系溶媒を加えてCMPB結晶を晶析させる工程

を備える2 $\beta$ -クロロメチル-2 $\alpha$ -メチルペナム-3 $\alpha$ -カルボン酸ベンズヒドリルエステル結晶の製造方法を提供する。

【0017】

本発明のCMPB結晶は、例えば、上記(A)~(D)工程を経ることにより製造される。

#### A工程

本発明方法で使用されるCMPBを含む溶液は、公知であり、例えば、特許文献1、特許文献2等に記載されている方法に従って得られるCMPBを含む反応溶液を包含する。

【0018】

CMPBを含む溶液の濃縮には、公知の濃縮手段を広く適用することができる。このような濃縮手段としては、例えば、減圧濃縮等を挙げることができる。濃縮の際の温度は、50℃を超えないように、好ましくは-10~30℃、より好ましくは20℃付近とするのがよい。

【0019】

CMPBを含む溶液の濃縮レベルは、次のB工程におけるカラムクロマトグラフィーによる精製処理に支障のない程度とするのがよい。

【0020】

尚、本発明においては、A工程の濃縮に先立ち、CMPBを含む溶液から不溶物を濾過により除去しておくのが望ましい。

#### B工程

A工程で得られる濃縮物を、カラムクロマトグラフィーにより精製する。

【0021】

カラムクロマトグラフィーとしては、通常行なわれているカラムクロマトグラフィーでよく、例えば、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー等を挙げることができる。

【0022】

シリカゲルとしては、特に制限はなく、市販品、例えば、ワコーゲル(Wakogel) C-200 (和光純薬工業株式会社製)、シリカゲル(Silicagel) 60 (メルク社製)等を広く使用できる。

【0023】

シリカゲルの使用量は、使用するカラム径等により異なり一概には言えないが、カラム処理されるCMPB 100重量部に対し、通常200~20000重量部程度、好ましくは1000~10000重量部程度である。

【0024】

展開溶媒としては、カラムクロマトグラフィーに通常使用される溶媒を広く使用することができ、例えば、ベンゼン、トルエン、酢酸メチル、酢酸エチル、アセトン、メチルエチルケトン、ブチルケトン、アセトニトリル、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ヘキサン等が挙げられる。これらの溶媒は、1種単独で、又は2種以上を適当な割合で混合して使用することができる。

【0025】

展開溶媒の好ましい使用例としては、酢酸エチルとベンゼンとの混合溶媒であり、その混合割合は前者1容量部に対して、後者10~30容量部程度、好ましくは15~25容量部程度とすればよい。

【0026】

展開溶媒の使用量は、処理されるCMPBの量、シリカゲルの使用量、展開溶媒の種類等に応じて適宜選択される。

### C工程

B工程で得られたCMPB含有フラクションの濃縮には、公知の濃縮手段を広く適用することができる。このような濃縮手段としては、例えば、減圧濃縮等を挙げることができる。濃縮の際の温度は、50℃を超えないように、好ましくは-10~30℃、より好ましくは20℃付近とするのがよい。

【0027】

CMPB含有フラクションを濃縮するに当たり、フラクション中の溶媒をできるだけ除去することが望ましいが、例えば、得られる濃縮物100容量部中、該溶媒が80容量部以下、好ましくは60容量部以下、より好ましくは50容量部以下の含有量になるように濃縮するのがよい。

### D工程

C工程で得られる濃縮物をエーテル系溶媒に溶解し、次いでこの溶液に炭化水素系溶媒を加えることにより、CMPB結晶を晶析させる。

【0028】

エーテル系溶媒としては、CMPBを溶解し得る公知のエーテル系溶媒を広く使用できる。好ましいエーテル系溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等が挙げられる。エーテル系溶媒は、1種単独で、又は2種以上を混合して使用される。

【0029】

エーテル系溶媒の使用量としては、濃縮物をエーテル系溶媒に溶解できる量であればよく、濃縮物中のCMPB 1kgに対して、通常0.5~5リットル程度、好ましくは0.80~3リットル程度とすればよい。

【0030】

また、濃縮物中に溶媒(展開溶媒)が存在する場合、該溶媒の容積量に対して等量以上となるようにエーテル系溶媒量を使用するのが好ましい。



## 【0031】

濃縮物をエーテル系溶媒に溶解する際の温度は、通常 $-30\sim 50^{\circ}\text{C}$ 程度、好ましくは $-10\sim 30^{\circ}\text{C}$ 程度がよい。

## 【0032】

炭化水素系溶媒としては、CMPBを溶解しない公知の炭化水素系溶媒を広く使用できる。このような炭化水素系溶媒としては、例えば、*n*-ペンタン、*n*-ヘキサン、*n*-ヘプタン等の脂肪族炭化水素、シクロヘキサン等の脂環式炭化水素等が挙げられる。これらの中でも脂肪族炭化水素が好ましく、*n*-ヘキサンがより好ましい。

## 【0033】

炭化水素系溶媒の使用量は、CMPBが析出してくる量であればよく、使用したエーテル系溶媒に対して、通常0.1~20倍重量程度、好ましくは0.5~10倍重量程度を、様子を見ながら徐々に加えればよい。

## 【0034】

炭化水素系溶媒を添加する際の温度は、晶析効率等の観点から、通常 $-30\sim 50^{\circ}\text{C}$ 程度、好ましくは $-10\sim 30^{\circ}\text{C}$ 程度がよい。

## 【0035】

晶析により生成したCMPB結晶は、公知の分離操作により、エーテル系溶媒及び炭化水素系溶媒から分離される。分離操作としては、例えば、濾過操作、遠心分離操作等を挙げることができる。濾過操作は、常圧下、加圧下及び減圧下のいずれで行ってもよい。

本発明方法においては、上記A工程~D工程の一連の操作を、できるだけ速やかに、連続して行うのが望ましい。

## 【発明の効果】

## 【0036】

本発明のCMPB結晶は、その分子内に脱離し易いハロゲン原子を有するにも拘わらず、1ヶ月以上の長期間に亘り室温下で保存しても、分解、変質等が実質的に起こらず安定であり、高品質を維持できる。それ故、本発明のCMPB結晶は、タゾバクタム等の医薬品の合成中間体として好適に使用できる。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0037】

以下に参考例、実施例、比較例及び試験例を掲げて、本発明をより一層明らかにする。

## 【0038】

## 参考例1

2-オキソ-4-(ベンゾチアゾール-2-イル)ジチオ- $\alpha$ -イソプロペニル-1-アゼチジン酢酸ベンズヒドリルエステル45.8gのジクロロメタン240ml溶液に、氷冷下35%塩酸48.6ml及び5℃の冷水48.5mlを加え、次いで36%亜硝酸ナトリウム水溶液18mlを30分間に亘って滴下した。この混合物を氷冷下に1時間攪拌後、析出物を濾過し、濾液の有機相を分液した。有機相を冷水にて2回洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した後、有機相を減圧濃縮して、泡状固体40gを得た。

## 【0039】

この泡状固体は、 $^1\text{H}$ -NMRスペクトルからCMPBであることが確認された。この泡状固体について、モノクロメーターを通した $\lambda=1.54182\text{ \AA}$ の銅放射線で得られるX線粉末回折パターンを測定した。その結果、この泡状物は、明確なX線粉末回折パターンを有していないアモルファスであることが判明した。

## 【0040】

図1に、上記泡状物のX線粉末回折パターンを示す。

## 実施例1

参考例1で得られた泡状固体40gを直ちにジクロロメタン40mlに溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー(充填剤:ワコーゲル C-200、1kg使用;展開溶媒:ベ

ンゼン/酢酸エチル=20/1)に付し、CMPB含有フラクションを直ちに20℃で減圧下で、濃縮物中の溶媒量が約10容積%になるまで濃縮した。

【0041】

得られる濃縮物に室温(20℃)でジエチルエーテル50mlを添加して溶液とし、これにn-ヘキサン100mlを加えることにより、結晶が析出した。

【0042】

析出した結晶を減圧濾過により取り出し、これをn-ヘキサンで洗浄した後、室温で減圧乾燥した。収量は16.4gであった。

【0043】

得られた結晶は、 $^1\text{H}$ -NMRスペクトルより、CMPBであることが確認された。

$^1\text{H}$ -NMR (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ 、 $\delta$  ppm) :

1.33 (s, 3H), 3.12 (dd,  $J=2, 16$  Hz, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.61 (dd,  $J=4, 16$  Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 5.26, 5.34 (ABq,  $J=13$  Hz, 2H), 5.41 (dd,  $J=2, 4$  Hz, 1H), 7.25-7.40 (m, 10H)

この結晶について、モノクロメーターを通した $\lambda=1.5418\text{ \AA}$ の銅放射線で得られるX線粉末回折パターンを測定した。その結果、下記に示す明確なX線パターンが得られた。

【0044】

d (格子面間隔)	I / I <sub>0</sub>
9.461	0.21
7.769	0.50
7.662	0.51
6.506	0.35
5.647	1.00
5.248	0.29
4.761	0.30
4.677	0.40
4.358	0.25
4.275	0.28
4.153	0.51
3.907	0.19
3.834	0.36
3.448	0.26
3.200	0.19

図2に、該結晶のX線粉末回折パターンを示す。

比較例1

参考例1と同様にして得られた泡状固体20gにアセトンを加えて、泡状固体をアセトンに溶解させ、不溶物を濾過して取り除いた。濾液を濃縮し、得られた濃縮物にジエチルエーテル25mlを加えて、晶析を試みた。

【0045】

しかしながら、固体の析出は認められず、均一の溶液のままであった。更に、この溶液にn-ヘキサンを徐々に添加したが、固体の析出は認められず、最終的に油状物が遊離した。

比較例2

参考例1で得られた泡状物40gを直ちにジクロロメタン40mlに溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー(充填剤:ワコーゲル C-200、1kg使用;展開溶媒:ベンゼン/酢酸エチル=20/1)に付し、CMPB含有フラクションを直ちに20℃で減圧

下に濃縮し、油状物を得た。

【0046】

この油状物は、 $^1\text{H}$ -NMRスペクトルからCMPBであることが確認された。

試験例 1

実施例 1 のCMPB結晶 5 g（純度 100%）及び参考例 1 のCMPBアモルファス 5 g（純度 99.2%）をそれぞれ試験管に入れ、密封し、室温（20～30℃）で1ヶ月保存した後、それらの純度を調べた。

【0047】

その結果、実施例 1 のCMPB結晶の純度は95%であり、分解、変質等が実質的に起こらず安定であり、高品質を維持できることが判明した。これに対して、参考例 1 のCMPBアモルファスの純度は67%であり、安定性に乏しいことが明らかになった。

【図面の簡単な説明】

【0048】

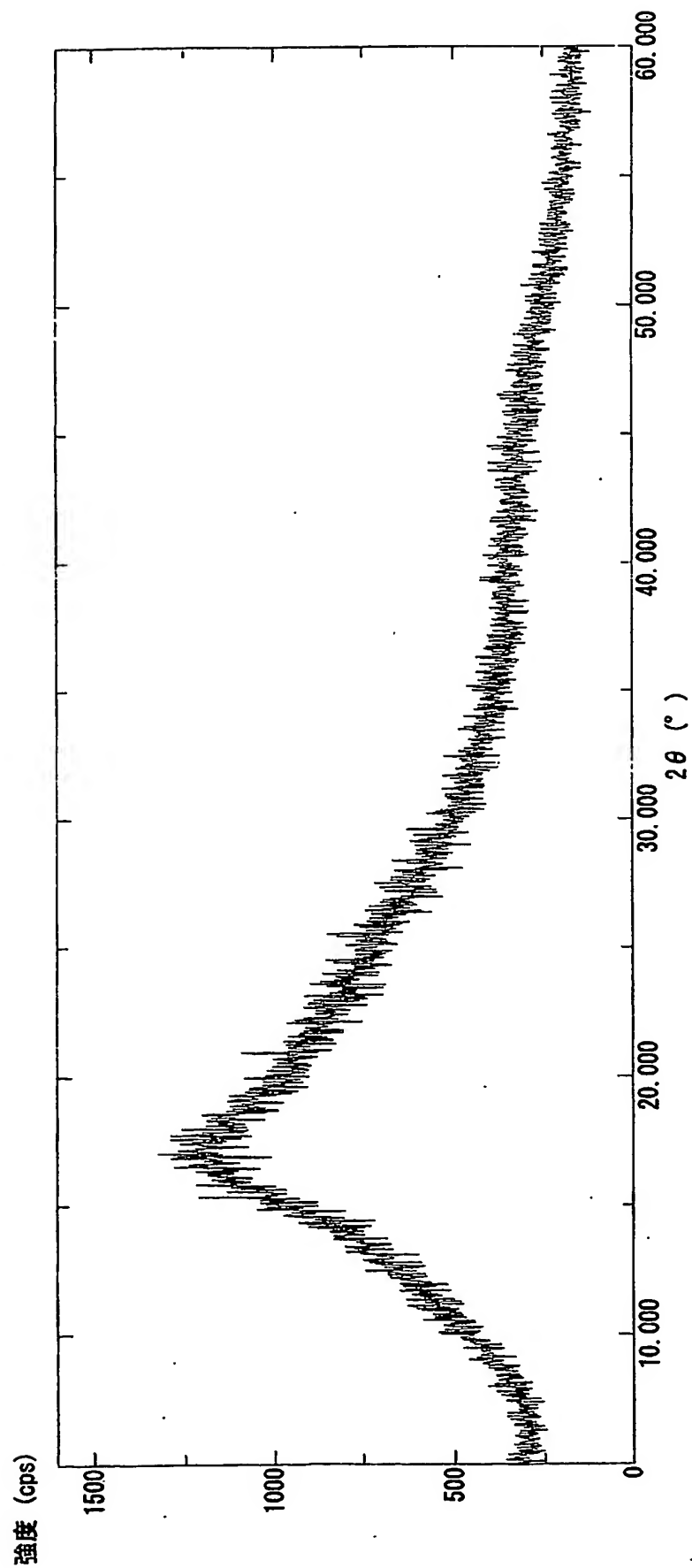
【図1】 図1は、参考例1で得られる泡状物のX線粉末回折パターンである。

【図2】 図2は、実施例1で得られるCMPB結晶のX線粉末回折パターンである。

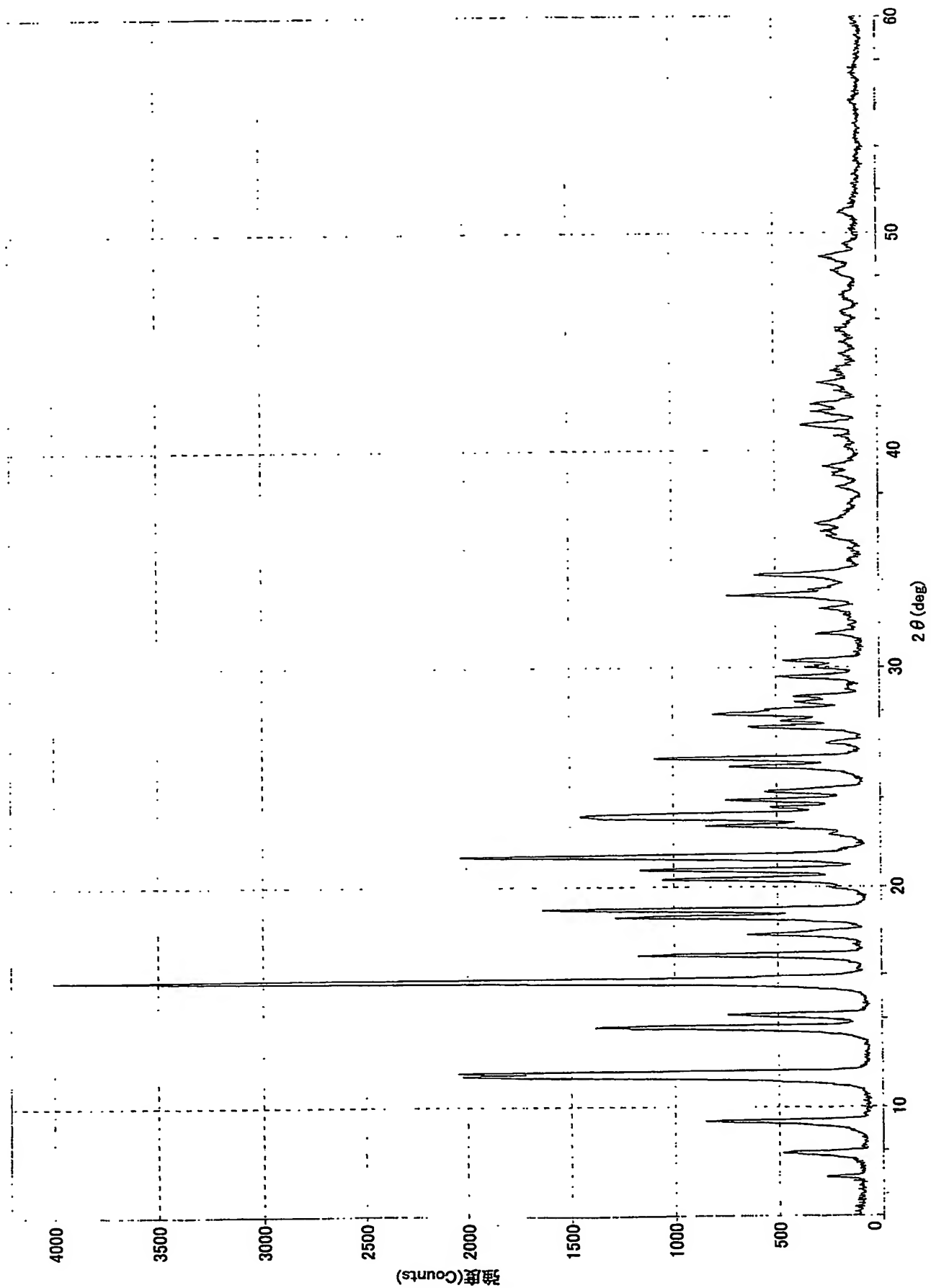


【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】



## 【書類名】 要約書

## 【要約】

【課題】 本発明は、安定性に優れたCMPB結晶を提供することを課題とする。

【解決手段】 本発明の結晶は、例えば、モノクロメーターを通した $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で得られるX線粉末回折パターンにおいて特徴づけられる。本発明結晶は、例えば、(A) 2 $\beta$ -クロロメチル-2 $\alpha$ -メチルペナム-3 $\alpha$ -カルボン酸ベンズヒドリルエステル(CMPB)含有溶液を濃縮し、(B) 得られる濃縮物を、カラムクロマトグラフに付し、(C) CMPB含有フラクションを濃縮し、(D) 得られる濃縮物をエーテル系溶媒に溶解し、次いでこの溶液に炭化水素系溶媒を加えてCMPB結晶を晶析させることにより製造される。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 3 5 0 4 0 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 3 0 2 0 6 0 3 0 6 ]

1. 変更年月日 2 0 0 2 年 1 0 月 1 5 日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区大手通 3 丁目 2 番 2 7 号

氏 名 大塚化学株式会社



特願 2 0 0 3 - 3 5 0 4 0 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 2 0 7 8 2 7 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 1 0 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区神田錦町 1 - 2 7

氏 名

大鵬薬品工業株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**